

УТВЕРЖДАЮ

Проректор РУДН по научной работе  
доктор философских наук, профессор

Н.С. Кирабаев

« 5 »  2014 г.



## О Т З Ы В

ведущей организации

на диссертацию Тодорова Йордана Тошкова

«Построение эффективной стратегии терапии в математической модели терапии  
острой миелоидной лейкемии»

на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук  
по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и  
комплексы программ

В диссертации изучаются задачи оптимального управления, которые возникают в биологии. В качестве основной математической модели рассматривается модель терапии острой миелоидной лейкемии, ранее предложенной в работах Е.К. Афени. В диссертации представлено дальнейшее развитие этой математической модели.

Динамика изменения лекарственного средства описывается отдельным уравнением, что отличает эту работу от исследований, выполненных ранее. Другим существенным отличием представленной работы является введение, так называемой «функции терапии», которая может иметь как монотонный, так и не монотонный характер и определяет вид взаимодействия лекарства с раковыми и здоровыми клетками. Динамика роста числа клеток описывается по закону Гомперца. Предполагается, что лекарство наряду с уничтожением раковых клеток поражает и здоровые клетки, кроме этого, в модели учитывается факт отрицательного воздействия раковых клеток на здоровые клетки.

Новым также является рассмотрение нескольких оптимизационных подходов к решению поставленной задачи с различными функционалами. Основная цель процесса оптимизации может быть описана следующим образом: найти стратегию лечения, при которой можно максимально уменьшить количество больных клеток, сохраняя при этом достаточное количество здоровых клеток и при условии, что в процессе лечения разрешается использовать лишь ограниченное количество лекарственного средства.

В первой главе с помощью принципа максимума Понтрягина, было показано, что в случае монотонных и немонотонных функций терапии, при указанном значении интервала

распределения параметров, оптимальное управление имеет только одну точку переключения. Доказано, что в случае монотонной функции терапии оптимальное управление заключается в поддержании максимального уровня лекарственного средства. В случае немонотонных функций терапии оптимальное управление нетривиально. В этом случае существует интервал особого режима управления. Таким образом, стратегии оптимального управления состоят из двух стадий: периода эффективного использования лекарственного средства до тех пор, пока его уровень не достигнет значения, которое гарантирует максимальный эффект и последующего поддержания этого уровня до конца процесса терапии.

Во второй главе для построения оптимальных стратегий терапии применяются методы многокритериального анализа. Решается задача о выборе стратегии лечения, при осуществлении которой количество больных клеток было бы минимально возможным, в то время как количество нормальных клеток было максимально возможным и при этом выполнялось фазовое ограничение на предельную величину концентрации лекарственного средства в организме пациента. Для решения этой задачи автор использовал, так называемый метод,  $\varepsilon$ -ограничений основная идея которого заключается в рассмотрении одной из целевых функций в виде ограничения. Ограничение на предельную величину лекарственного средства и на минимальное количество здоровых клеток осуществляется с помощью штрафных функций. В итоге, поставленная задача решается с помощью комбинации численно-аналитических методов.

В третьей главе рассматривается подход к решению задачи управления, основанный на анализе динамики поведения автономной системы в том случае, когда система обладает свойством асимптотической устойчивости при любых фиксированных значениях управляющей функции. Проводится сравнение численных результатов для управления, полученного на основании решения задачи математического программирования, и оптимального управления. Доказано, что полученное таким образом управление, обеспечивает значения, близкие к оптимальным значениям функционала.

В четвертой главе ставится задача построения синтеза оптимального управления. С этой целью используются решения соответствующего уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в случае экстремальных значениях управляющей функции. С помощью этих решений фазовое пространство разбивается на ряд областей. Анализ поведения характеристик в этих областях, и их геометрия позволяет в рассмотренных случаях построить гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана во всем фазовом пространстве.

Таким образом, в диссертации получены решения ряда новых задач в математической модели терапии острой миелоидной лейкемии. Впервые предложен подход, основанный на введении понятия функции терапии, а также способа описания динамики лекар-

ственного средства с помощью отдельного уравнения. Новыми являются постановки задач оптимального управления, с учетом ограничений, как на предельную концентрацию лекарственного средства, так и на число больных и здоровых клеток, которые подвергаются негативному воздействию лекарства. Впервые решена задача синтеза оптимального управления. Реализация полученных решений осуществляется с помощью численного моделирования.

Результаты диссертации опубликованы.

Отметим также, что результаты диссертации представляют самостоятельный интерес в теории оптимального управления динамическими системами и могут быть использованы для решения других нелинейных задач оптимизации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат.РУДН», которая показала, что степень оригинальности текста составляет 97,98%.

Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертация Йордана Тошкова Тодорова, представленная на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, представляет законченное и полное научное исследование по актуальной проблеме естествознания – борьбе с раковыми заболеваниями. Йордан Тошков Тодоров проявил себя, как сложившейся специалист-исследователь в области математического моделирования и численных методов и заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по этой специальности.

Отзыв на диссертацию Йордана Тошкова Тодорова «Построение эффективной стратегии терапии в математической модели терапии острой миелоидной лейкемии» обсуждался и утвержден на заседании кафедры нелинейного анализа и оптимизации Российского университета дружбы народов «28» октября 2014 г., протокол № 202-04/4.

Декан факультета физико-математических  
и естественных наук, профессор



Л.Г. Воскресенский

Заведующий кафедрой нелинейного анализа  
и оптимизации, д.ф.-м.н., профессор



А.В. Арутюнов

Подписи Л.Г. Воскресенского и А.В. Арутюнова заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета РУДН,  
д.ф.-м.н., профессор



В.М. Савчин



117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)  
Телефон: +7 (495) 434-53-00  
Факс: +7(495) 433-95-88  
E-mail: rector@rudn.ru

### Приложение к отзыву

*Некоторые публикации сотрудников РУДН в области теории оптимального управления динамическими системами*

*Арутюнов А.В.* Гладкие аномальные задачи теории экстремума и анализа // Успехи математических наук. 2012. Т. 67, Вып. 3 (405). С. 3–62.

*Арутюнов А.В.* Пример линейной аномальной задачи оптимального управления // Дифференциальные уравнения. 2010. Т. 46, № 12. С. 1786–1788.

*Арутюнов А.В., Карамзин Д.Ю., Перейра Ф.* Принцип максимума Л.С. Понтрягина для задач оптимального импульсного управления // Доклады Академии наук. 2010. Т. 432, № 4. С. 439–442.

*Arutyunov A., Karamzin D., Pereira F.* The Maximum Principle for Optimal Control Problems with State Constraints by R.V. Gamkrelidze: Revisited // Journal of Optimization Theory and Appl. 2011. Vol. 149, № 3. P. 474–493.

*Arutyunov A.V., Karamzin D.Yu., Pereira F.L.* Pontryagin's maximum principle for constrained impulsive control problems // Nonlinear Analysis, Theory, Methods and Applications. 2012. Vol. 75, № 3. P. 1045–1057.

*Арутюнов А.В.* Свойства функции минимума в квадратичной задаче // Математические заметки. 2013. Т. 94, вып. 1. С. 36–45.

*Павлова Н.Г.* Управляемость траекторий в задачах оптимального управления с фазовыми ограничениями // Вестник ТГУ. Серия Естественные и технические науки. 2011. Т. 16, вып. 4. С. 1140–1141.

*Розова В.Н., Максимова И.С.* Методы оптимизации: учебное пособие. М.: РУДН, 2012. 112 с.

Зав. кафедрой нелинейного анализа  
и оптимизации, профессор

А.В. Арутюнова

Подпись проф. А.В. Арутюнова заверяю

Зам. декана факультета физико-математических  
и естественных наук, доцент



В.И. Корольков